

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 novembre 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/088096 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07D 243/00, 409/04, 405/04, 413/04, A61K 31/55,  
C07D 409/04 // (C07D 333/00, 243:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01428

(22) Date de dépôt international : 25 avril 2002 (25.04.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/05648

26 avril 2001 (26.04.2001) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :

NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100  
Mulhouse (FR). UNIVERSITE LOUIS PASTEUR  
[FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOUR-  
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de Bruhly,  
F-67150 Hipsheim (FR). LAGOUGE, Yan [FR/FR]; 16,  
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). LUGNIER, Claire  
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : TEZIER HERMAN, Béatrice; Becker et  
Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

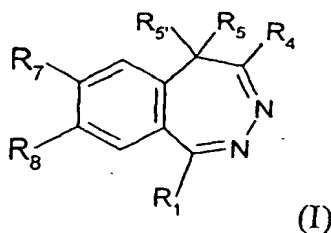
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

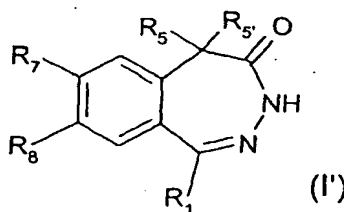
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS INHIBITING CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASES, PREPARATION AND USES  
THEREOF

(54) Titre : COMPOSES INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION  
ET UTILISATIONS



(I)



(I')

(57) Abstract: The invention concerns novel 2,3-benzodiazepine derivatives and their uses in the therapeutic field. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds correspond more particularly to general formula (I) or (I').

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) ou (I').

WO 02/088096 A1

## Composés inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations

L'invention concerne de nouveaux dérivés de type 2,3-benzodiazépines et  
5 leurs applications dans le domaine thérapeutique. Elle concerne également des  
procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

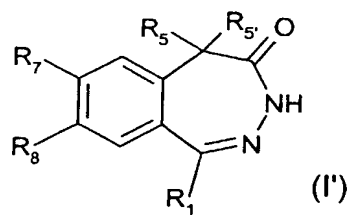
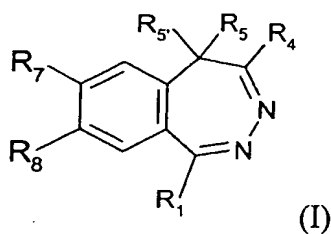
Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont  
nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce  
10 sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout  
particulièrement de l'AMPc-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils  
présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances  
endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces  
15 substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des  
effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La  
stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaire d'AMP  
cyclique (AMPc) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués  
dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques  
20 sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée  
en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très  
nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique,  
etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique,  
25 augmentent ou maintiennent le taux d'AMPc dans les cellules, et trouvent leur  
application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de  
pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un  
effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines 2,3-benzodiazépines ou benzodiazépin-4-ones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possèdent préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires et/ou des effets centraux importants (anticonvulsivants, anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs), et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



dans lesquelles :

- . R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel (i) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

.  $R_4$  est un atome d'halogène ou un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, ( $C_2$ - $C_6$ ) alkényle, ( $C_2$ - $C_6$ ) alkynyle, phényle ou un groupe  $OR_2$ ,  $SR_2$  ou  $NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus ;

5

.  $R_5$  et  $R_5'$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkylphényle, substitué ou non, ou,  $R_5$  et  $R_5'$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6  
10 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

.  $R_7$  et  $R_8$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe  $OR_2$ ,  $R_2$  étant tel que défini ci-avant,

15

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un groupe OH, =O,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, COOH,  $CF_3$ , un groupe  
20 ( $C_1$ - $C_6$ ) alkoxy et un groupe  $NHCOR_2$  ou  $CONR_2R_3$ , dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-avant,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la  
25 phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.  
L'invention a également pour objet des composés nouveaux de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessous.

30

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés tels que définis ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

5        Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on  
10        parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénétyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

15        Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphtyle et bi-phényle.

20        Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S.

25        Parmi les groupes hétéroaryle préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényle, benzofuryle, pyrrolidinyle, morpholino, thiazolyle, thiényle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2H-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe  
30        alkyle, alkényle ou alkynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou

d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le  
5 groupe cinnamyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alkynylaryle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2  
10 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2  
15 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

20 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet des composés de formule  
25 générale (I) ou (I') telle que définie précédemment dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_1$  est un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, ( $C_3$ - $C_6$ ) cycloalkyle, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle( $C_6$ - $C_{18}$ )aryle, ( $C_5$ - $C_{18}$ ) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe  $OR_2$ ,  $SR_2$  ou  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  et  $R_3$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un  
30 groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, ( $C_3$ - $C_6$ ) cycloalkyle ( $C_6$ - $C_{12}$ ) aryle, ( $C_5$ - $C_{12}$ ) hétéroaryle

comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

5

Ainsi, l'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus, dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-dessus, à l'exclusion des composés dans lesquels :

- 10 - R<sub>1</sub> représente le groupe 3,4-diméthoxyphényle, R<sub>4</sub> représente méthyle, R<sub>5</sub> représente éthyle, R<sub>5'</sub> représente hydrogène et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent méthoxy ;
- R<sub>1</sub> représente le groupe 4-aminophényle, R<sub>4</sub> représente méthyle, R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> représentent hydrogène et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent méthoxy ;
- 15 - R<sub>1</sub> représente le groupe 3-chlorophényle, R<sub>4</sub> représente méthyle, R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> représentent hydrogène et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent méthoxy

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie précédemment, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R<sub>5</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou phényl substitué et R<sub>5'</sub> représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un groupe méthoxy et R<sub>1</sub> représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

25

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-dessus sous réserve que R<sub>4</sub> ne représente pas méthyle.

L'invention a également pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-dessus et R<sub>4</sub> est un

atome d'halogène ou un groupe  $(C_2-C_6)$  alkényle,  $(C_2-C_6)$  alkynyle, phényle ou un groupe  $OR_2$ ,  $SR_2$  ou  $NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus.

L'invention a en outre pour objet des composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_1$  est (i) un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle ou  $(C_5-C_{12})$  hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe  $OR_2$ ,  $SR_2$  ou  $NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus.

On préfère les composés de formule générale (I) ci-dessus dans laquelle  $R_4$  est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe  $(C_2-C_6)$  alkynyle, et un groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  et  $R_3$  indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $(C_1-C_6)$  hydroxyalkyle ou (ii)  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne de formule  $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2$  dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 2 à 3 et  $n$  est égal à 0 ou 1.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention,  $R_4$  représente le groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R_3$  est choisi parmi un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle et  $(C_1-C_6)$  hydroxyalkyle ou (ii)  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne de formule  $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2$  dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et  $n$  est égal à 0 ou 1. Un groupe particulier comprend les composés dans lesquels  $R_4$  représente le groupe  $NR_2R_3$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentant chacun un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, les composés de formule (I') sont tels que définis ci-dessus avec  $R_1$  est un groupe phényle substitué ou un groupe naphtyle éventuellement substitué.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés de formule générale (I) ou (I') sont tels que définis ci-avant avec  $R_1$  est un groupe  $(C_6-C_{18})$  aryle, de préférence un groupe phényle non substitué.

Un autre groupe préféré comprend les composés de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus dans lesquelles  $R_1$  est un groupe hétéroaryle,



substitué ou non. De tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

Un autre groupe particulièrement préféré est constitué par les composés de  
5 formule générale (I) ou (I') telles que définies ci-dessus dans lesquelles  $R_7$  et  $R_8$  représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine. Comme illustré dans les exemples, de tels composés présentent une action inhibitrice des phosphodiesterases particulièrement prononcée.

10 Dans ce cadre, les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels de formule (I) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle,  $R_4$  et  $R_5$  n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène,  $R_5$  représentant avantageusement un radical (C1-C6) alkyle.

15 Des composés particuliers sont les composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  est un groupe phényle non substitué,  $R_4$  est un halogène, un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, ou un groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  et  $R_3$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (ii)  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un groupe  $(CH_2)_n$ ,  $n$  étant  
20 un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe  $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ ,  $R_5$  et  $R_5'$  sont un atome d'hydrogène et  $R_7$  et  $R_8$  représentent un groupe OMe.

D'autres composés particulièrement avantageux sont les composés de formule générale (I) ou (I') dans laquelle  $R_1$  est un groupe hétéroaryle,  $R_7$  et  $R_8$   
25 représentent un groupe éthoxy, et  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_5'$  sont tels que définis ci-avant. De préférence,  $R_4$  est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle,  $R_5$  est un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, et  $R_5'$  est un atome d'hydrogène.

De manière générale les composés de formule (I) ou (I') présentant  
30 l'activité la meilleure sont ceux pour lesquels :

- R<sub>1</sub> est un groupe phényle substitué (en particulier 4-chlorophényle, fluorophényle, bromophényle, hydroxyphényle ou méthoxyphényle), 2-benzo[b]thiényle, 4-(2-furyl)phényle, 2-naphtyl, 4-biphényle, cinnamyle, et/ou
- 5 - R<sub>4</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, ou un groupe SH, OH, en particulier un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyle, notamment méthyle ou éthyle ; et/ou
- R<sub>5</sub> et R<sub>5</sub>' sont un atome d'hydrogène et/ou
- R<sub>5</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyle, notamment éthyle ou propyle, et R<sub>5</sub>' est  
10 un atome d'hydrogène, et/ou
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent le groupe méthoxy ou éthoxy, de préférence éthoxy.

Les composés tout particulièrement préférés sont les suivants :

- Tofisopam, Girisopam, Nérissopam,
- 15 -7,8-diméthoxy-1-(2-naphtyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(4-phényle)phényle]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -1-(3-chlorophényle)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 7,8-diméthoxy-1-[(3-phényle)phényle]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine,
- 25 -1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine,
- 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(cinnamyle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényle)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one
- 30 one

- 1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 5 -7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 10 -1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine
- 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

D'autres composés particuliers au sens de l'invention sont les composés  
15 suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 20 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 25 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,
- 30 7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,

- 4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,  
1-benzyl-3,5-dihydro-7,8-diméthoxy-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-nathtyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
5 7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine,  
1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
10 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,  
1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-  
15 4-one, et  
1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un  
20 usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases  
25 pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le  
30 plan pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies  
5 intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc.,  
10 compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la  
15 carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération  
20 prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses  
25 pouvant varier entre 0.1  $\mu$ g et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4 et la PDE2, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les  
5 composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la dépression ou de désordres psychiatriques,  
10 par exemple. Certains composés de l'invention présentent un profil d'inhibiteur spécifique de la PDE2 et possèdent également à ce titre des propriétés thérapeutiques avantageuses.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 sont particulièrement  
15 intéressants dans le traitement de pathologies concernant l'inflammation et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopaties chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples  
20 (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le choc septique ou le sida.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie choisie parmi  
25 la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia ») et la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë.

5. Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central (e.g., neuro-inflammation).

- 10 L'invention concerne aussi l'utilisation des composés à titre d'agents anxiolytiques, anti-convulsivants, sédatifs ou pour le traitement des troubles de la mémoire ou de troubles cognitifs.

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement de pathologies neuro-dégénératives.

- 15 Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

- 20 La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

- 25 Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4 et/ou une action sur la PDE2. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (I) selon l'invention, dans lesquels R<sub>4</sub> est différent de chlore, peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>4</sub> est un atome de chlore en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

- 5 1. Lorsque R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupe NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, par réaction avec une amine de formule HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, dans un solvant protique à température ambiante.

Comme solvant, on peut citer en particulier les alcools, notamment l'éthanol.

- 10 2. Lorsque R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, par réaction avec un composé de formule R<sub>4</sub>Li, dans un solvant anhydre à une température comprise entre -80 et -20 °C, de préférence aux alentours de -78°C.

Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le THF.

- 15 3. lorsque R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, par réaction avec un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre 50 et 80°C ou par hydrogénation catalytique des composés où R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupement C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyne en utilisant un catalyseur empoisonné.

- 20 4. lorsque R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule R<sub>4</sub>H en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine.

Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile ; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante

- 25 5. lorsque R<sub>4</sub> dans la formule du produit final est un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, par réaction avec un composé de formule R<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>, de phosphate de potassium et de tétrakis(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre 80 et 120 °C, de préférence aux environs de 100°C.



Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le DMF.

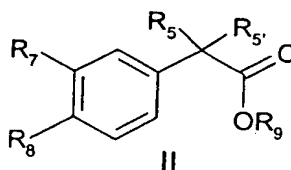
6. lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $OR_2$ , par réaction avec un alcool de formule  $HOR_2$  à température ambiante ;
- 5 7. lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $SR_2$ , par réaction avec un thiol de formule  $R_4SH$ . Comme solvant on peut citer notamment le THF.
8. Les composés où  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où  $R_4$  est un groupe OH par le réactif de Lawesson.
- 10

Les composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_4$  représente un atome de chlore peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (I') selon l'invention avec  $POCl_3$ . Cette réaction est réalisée avantageusement dans un solvant aprotique polaire, tel que le chloroforme à une température comprise entre 90 et 130 °C pendant une durée comprise entre 0,5 et 1,5 heures sous tube scellé en présence d'amine aromatiques telles que la diméthylaniline ou la diméthylaminopyridine.

15

20 Les composés de formule générale (I') selon l'invention peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

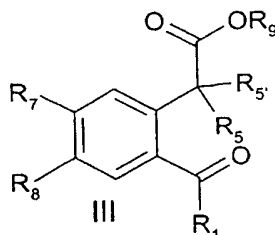
- a) réaction d'un composé de formule générale (II)



25

dans laquelle  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment et  $R_9$  représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , de préférence méthyle ;

avec un composé comprenant un groupe acyle de formule  $R_1CO$  pour obtenir un composé de formule (III)



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment.

10

L'agent d'acylation de l'étape a) est de préférence un halogénure d'acyle, notamment un chlorure d'acyle.

La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un acide de Lewis tel que  $SnCl_4$ , dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvants les hydrocarbures et leurs dérivés halogénés, par exemple le  $CHCl_3$ . En fin de réaction, le produit obtenu est repris dans un alcool, par exemple le méthanol et la réaction est poursuivie à température ambiante.

L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'hydrate d'hydrazine, par exemple dans un alcool, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence aux alentours de 150°C sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures , et poursuivie dans un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux pendant une durée de 20 à 60 minutes.

25

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

5      **EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I' SELON L'INVENTION**

**1.1. Synthèse des intermédiaires de formule III**

10    Les composés suivants ont été synthétisés :

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.

4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb.

2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc.

15    2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.

2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.

4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.

[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg.

4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.

20    2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj.

2-(4-*tert*-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl.

2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle

25    IIIm.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIn.

2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.

2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.

30    2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.

2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIs.  
2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIt.

**2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa.**

5

Ajouter au goutte à goutte et à 0°C à une solution de 13 g (61,8 mmoles) de 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle dans 150 mL de CHCl<sub>3</sub>, 17,4 mL (124 mmoles) de chlorure de benzoyle. Ajouter à cette solution, au goutte à goutte, 14,5 mL (124 mmoles) de chlorure d'étain (IV). Laisser revenir à température ambiante. Après 6 heures à température ambiante, ajouter lentement 100 mL de MeOH absolu et Evaporer à sec. Ajouter 400 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 400 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1). Recristalliser dans l'EtOH. On obtient 16,6 g de cristaux incolores. Rdt : 85%. Le produit peut être isolé ou  
15 utilisé directement dans la suite des réactions.

**4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb.**

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-naphthoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,54-8,12 (m, 6H Ar), 8,24 (s, 1H Ar).

25 **2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc.**

En remplaçant dans l'exemple IIIa le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-chlorobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

30 **2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-chlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

5    **2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIe.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diméthoxyphényl)propionate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10

**4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de phénacétyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 42%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72-3,96 (m, 8H, 2 x OCH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>), 4,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 7,27-7,41 (m, 6H Ar).

15

**[4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg.**

20    En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-biphénylcarbonyl, on obtient de la même manière le produit titre.

**4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh.**

25    En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 7-méthoxy-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chloro-2-naphthoyle, on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIj**.**

5

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-benzo[b]thiophène carbonyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-

10 7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

**2-(4-tert-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIk**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-  
15 (tert-butyl)benzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle **IIIl**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIj** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par  
20 le 3-méthoxyphénylacétate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de  
méthyle **IIIIm**.**

25

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-(3-chlorobenzo[b]thiophène)carbonyle on obtient de la même manière le produit titre.

**2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIIn**.**

30

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-bromobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

**2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIo.**

10 En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2,4-dichlorobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,82 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,35-7,38 (m, 2H Ar), 7,48 (s, 1H Ar).

15

**2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIp.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 4-iodobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre.

20

**2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq.**

En remplaçant dans l'exemple **IIId** le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 3,4-diéthoxyphényl acétate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

25

**2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl on obtient de la même manière le produit titre.

**2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle **III**s.**

5

En remplaçant dans l'exemple **IIIj** le 3,4-diméthoxyphénylacétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)butyrate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.

10 **2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **III**t.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIa** le chlorure de benzoyle par le chlorure de 3-bromobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre.

15

### **1.2. Synthèse des produits de formule I' (ou IV)**

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 20 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa.  
7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVb.  
1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVc.  
1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.  
7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVe.  
25 1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.  
7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVg.  
7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVh.  
1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one  
30 IVi.



1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVj.

1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVk.

5 1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVl.

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVm.

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVn.

10 1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVo.

1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVp.

1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVq.

1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVr.

15 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVs.

1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVt.

7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVu.

20

**7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa.**

Chauffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 500 mg (1,59 mmole) de 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa**, 2 mL d'hydrate d'hydrazine et 12

25 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'AcOH.

Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 60 mL d'H<sub>2</sub>O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 5 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 3 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL de pentane.

Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,51

30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) , 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s,

1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (s large, 1H échangeable, NH).

**7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVb**

5

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIb on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,74 (s, 10 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,53-7,60 (m, 2H Ar), 7,82-8,00 (m, 5H Ar), 8,53 (s large, 1H échangeable, NH).

**1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVc**

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIc on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,63 20 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,51 (système AB, Δδ = 0.17 ppm, J<sub>AB</sub> = 6 Hz, 4 H Ar) 8,61 (s large, 1H échangeable, NH).

**1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVd.**

25

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIId on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 64% (pour les 2 étapes). F : 270-273°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, dmso-D<sub>6</sub>) : δ 3,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,62 (s, 3H,

CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,47-7,63 (m, 4H Ar), 10,99 (s, 1H échangeable, NH).

**7,8-diméthoxy-5-méthyl-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**

5 IVe

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl)propionate de méthyle IIIc on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53% (pour les 2 étapes).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, dmso-D<sub>6</sub>) : δ 1,67 (s large, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32-3,37 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,40-7,51 (m, 3H Ar), 7,64-7,67 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

**1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVf.**

15

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(1-oxo-2-phényléthyl)phényl acétate de méthyle IIIf on obtient de la même manière le produit titre. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, dmso-D<sub>6</sub>) : δ 3,14 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4,18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,87 (s, 1H Ar), 7,11-7,23 (m, 6H Ar), 10,60 (s large, 1H échangeable, NH).

20

**7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one, IVg.**

25 En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le [4,5-diméthoxy-2-(4-phénylbenzoyl)phényl]acétate de méthyle IIIg, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. F : 218-221°C.

**7,8-diméthoxy-1-(7-méthoxy-2-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one, IVh.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 4,5-diméthoxy-2-(7-méthoxy-2-naphthoyl)phényl acétate de méthyle IIIh, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 39%. F : 260-263°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,92 (s, 1H Ar), 7,16-7,22 (m, 2H Ar), 7,70-7,94 (m, 4H Ar), 8,44 (s large, 1H échangeable, NH).

10

**1-(5-chloro-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVi.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(5-chloro-2-naphthoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIi on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,36-7,45 (m, 1H Ar), 7,82-8,31 (m, 5H Ar), 8,54 (s, 1H échangeable, NH).

20

**1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVj.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIj on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,91 (m, 2H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

30

1-(4-*tert*-butylphényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVk.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(4-*tert*-butylbenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIk on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 214°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,37 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 3,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,74 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,42-7,60 (m, 4H Ar), 8,35 (s, 1H échangeable, NH).

10

1-(2-benzo[b]thiényl)-7-méthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVl.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-5-méthoxyphényl acétate de méthyle IIIl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. F : 264°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,91-7,00 (m, 2H Ar), 7,32-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,63 (m, 1H Ar), 7,72-7,75 (m, 1H Ar), 7,86-7,88 (m, 1H Ar), 8,42 (s, 1H échangeable, NH).

20

1-(3-chloro-2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one, IVm.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIm on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%.

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVn.

30

En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIb** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%.

5

**1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**  
**IVn.**

10 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIb** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 29%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,50-7,59 (m, 4H Ar), 8,41 (s, 1H échangeable, NH).

15 **1-(2,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**  
**IVo.**

20 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(2,4-dichlorobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIc** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 12%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,37 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,60 (m, 3H Ar), 8,51 (s, 1H échangeable, NH).

25 **1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**  
**IVp.**

30 En remplaçant dans l'exemple **IVa** le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIIa** par le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **IIId** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,36-7,80 (m, 4H Ar), 8,57 (s, 1H échangeable, NH).

**1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**

5 IVq.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-chlorobenzoyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle IIIq on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24% (pour les 2 étapes). F :  
10 182-183°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,51 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,92 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,50 (m, 3H Ar), 7,65 (d, 1H Ar), 8,58 (s, 1H échangeable, NH).

**1-(5-chloro-2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVr.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(5-chlorobenzo[b]furylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIr on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%.  
20 F : 249-252°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,87 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,10 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 1H Ar), 7,53-7,62 (m, 2H Ar), 8,76 (s, 1H échangeable, NH).

**1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVs.**

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-[2-(2-benzo[b]thiényl)carbonyl-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle IIIs on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%.  
30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40-1,46 (m, 3H,

CH<sub>3</sub>), 1,53 (t, J = 7,92, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,96-2,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,02-3,07 (t, J = 6,01, 1H, H<sup>5</sup>), 4,04-4,24 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

- 5 **1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**  
IVt.

En remplaçant dans l'exemple IVa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle IIIa par le 2-(3-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle  
10 **IIIIt** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) , 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,28-7,84 (m, 4H Ar), 8,47 (s large, 1H échangeable, NH).

- 15 **7,8-diméthoxy-1-[(3-phényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one**  
IVu.

Chauffer à 90°C pendant 12 heures un mélange de 100 mg (0,267 mmole) de 1-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IVt,  
20 44 mg (0,356 mmole) d'acide phenylboronique, 30 mg de tétrakis-triphénylphosphine Pd(0), 251 µL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 291 µL d'EtOH dans 5 mL de toluène. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/1). Recristalliser dans EtOH. Rdt : 61%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) , 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,72 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar),  
25 7,38-7,69 (m, 9H Ar), 8,80 (s large, 1H échangeable, NH).

## EXEMPLE 2 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE

### I



## 2.1. Synthèse des composés de formule (I) dans laquelle R4 est un atome de chlore (composés de formule V)

### 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Va.

5

Chauffer en tube scellé pendant 45 minutes à 120°C un mélange de 150 mg (0,51 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa, 200 µL de diméthylaniline et 500 µl de POCl<sub>3</sub> dans 10 mL de CHCl<sub>3</sub>. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30 mL d'AcOEt et 3 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 1). Triturer dans 3 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer. Laver avec 2 fois 3 mL de pentane. Rdt : 57%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,54-3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,80 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,42-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,70 (m, 2H Ar).

15

### 4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5*H*-2,3-benzodiazépine Vb.

En remplaçant dans l'exemple Va la 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVa par la 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IVd on obtient de la même manière le produit titre.

20

## 2.2. Synthèse des Produits de Formule (I)

25 Les composés suivants ont été synthétisés :

4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ia.

7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ib.

7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5*H*-2,3-benzodiazépine Ic.

30 1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine Id.

- 7,8-diméthoxy-4-(*N,N*-diméthylamino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ie.  
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5*H*-2,3-benzodiazépine If.  
7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ig.  
4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ih.  
5 7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Iz.  
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5*H*-2,3-benzodiazépine Ii.  
7,8-diméthoxy-1-phényl-4-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ij.  
4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Il.  
7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Im.  
10 7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine In.

**4-*n*-butyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ia.**

- Ajouter sous atmosphère inerte et à  $-78^{\circ}\text{C}$  à une solution de 150 mg (0,48  
15 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine **Va** dans 7  
mL de THF anhydre, 360  $\mu\text{L}$  de *n*-BuLi 1,6M dans le THF. Laisser revenir à  
température ambiante. Après 5 minutes ajouter 3 gouttes d'AcOH. Evaporer à  
sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser  
dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane. On obtient 133 mg de cristaux incolores. Rdt : 83%. F :  
20 140-142°C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0,91 (t,  $J = 7,33$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,23-1,37  
(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,57-1,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,42-2,48 (m, 2H,  
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 3,16 (système AB,  $\delta = 0,32$ ,  $J_{\text{AB}} = 12,4$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,73 (s, 3H,  
 $\text{CH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar),  
7,71-7,74 (m, 2H Ar).

25

**7,8-diméthoxy-4-méthylamino-1-phényl-5*H*-2,3-benzodiazépine Ib.**

- Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, un mélange de  
50 mg (0,159 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5*H*-2,3-  
30 benzodiazépine **Va**, 2 mL (2 mmoles) de méthylamine 1M dans le THF et de 8

mL d'EtOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et 20 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  et extraire 3 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporer à sec. Recristalliser dans EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Rdt : 89 %.

F : 212-215°C.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,02-3,29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,68 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 7,68-7,74 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5H-2,3-benzodiazépine Ic.**

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la pyrrolidine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 228-230°C.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,89-1,97 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$  pyrrolidine), 3,09-3,76 (m, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  pyrrolidine +  $\text{CH}_2$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,76 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,35-7,39 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

**1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine, Id.**

En remplaçant dans l'exemple **Ia** la 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine **Va** par la 4-chloro-1-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-5H-2,3-benzodiazépine **Vb** et en remplaçant le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même manière le produit titre. (girisopam)

**7,8-diméthoxy-4-(N,N-diméthylamino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ie.**

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la diméthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 88%. F : 182-184°C.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,06 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,38 (système AB,  $\delta = 0,79$ ,  $J_{AB} = 8,8$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,76 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,40 (m, 3H Ar), 7,71-7,75 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-phényl-4-propylamino-5H-2,3-benzodiazépine If.**

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la *n*-propylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 202-204°C.

5

**7,8-diméthoxy-4-(1-morpholino)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ig.**

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la morpholine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 87%. F : 200-202°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,32 (système AB, δ = 0,67, J<sub>AB</sub> = 13,4, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,34-3,56 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,72-3,76 (m, 7H, 2 x CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,69 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,38-7,41 (m, 3H Ar), 7,70-7,73 (m, 2H Ar).

10

**4-(2-hydroxyéthylamino)-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Ih.**

15

En remplaçant dans l'exemple **Ib** la méthylamine par la 2-hydroxyéthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 211-213°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,18 (système AB, δ = 0,17, J<sub>AB</sub> = 12,8, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,36-3,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,76-3,80 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,39-7,41 (m, 3H Ar), 7,66-7,69 (m, 2H Ar).

20

**7,8-diméthoxy-4-(1-heptynyl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Iz.**

Laisser sous agitation à température ambiante pendant 2 heures un mélange de 100mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine **Va**, 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl<sub>2</sub>, 23 mg de triphénylphosphine, 1 mL de triéthylamine, 300 µL de 1-heptyne dans 4 mL de CH<sub>3</sub>CN. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 4 puis AcOEt 1/Hexane 2). On obtient 344 mg d'une huile jaune qui cristallise lentement. Rdt : 92%. F : 38°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,92 (t, J = 7,02, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,31-1,47 (m,

30

4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,55-1,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,38 (t, J = 7,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,29 (système AB,  $\delta$  = 0,32, J<sub>AB</sub> = 12,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,79 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,71 (m, 2H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II.**

En remplaçant dans l'exemple Iz le 1-heptyne par du 1-propyne condensé à -78°C dans un tube scellé, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 139-141°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C C), 3,29 (système AB,  $\delta$  = 0,33, J<sub>AB</sub> = 12,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,80 (s, 2H Ar), 7,40-7,46 (m, 3H Ar), 7,69-7,72 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-phényl-4-n-propyl-5H-2,3-benzodiazépine Ij.**

15 Hydrogéner à température ambiante et sous pression atmosphérique pendant 4 heures 70 mg (0,22 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-4-(prop-1-ynyl)-5H-2,3-benzodiazépine II dans 10 mL de MeOH en présence de 30 mg de Pd/C. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentane. On obtient 57 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 81%. F : 129-133°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0,91 (t, J = 7,33, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,59-1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,38-2,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,15 (système AB,  $\delta$  = 0,33, J<sub>AB</sub> = 12,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,69-7,74 (m, 2H Ar).

25 **4,7,8-triméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine II.**

Laisser à température ambiante et sous atmosphère inerte une solution de 100 mg (0,318 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va  
30 dans 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'une solution saturée de

NaHCO<sub>3</sub> et 10 mL d'H<sub>2</sub>O. Extraire 2 fois avec 20 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Recristalliser dans Et<sub>2</sub>O. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,23 (système AB, δ = 0,13, J<sub>AB</sub> = 13,1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,77 (s, 2H Ar), 7,40-7,44 (m, 3H Ar), 7,68-7,72 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-4-méthyl-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Im.**

En remplaçant dans l'exemple Ia le *n*-BuLi par le MeLi on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%. F : 144-146°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,19 (système AB, Δδ = 0,24, J<sub>AB</sub> = 12,2, CH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,48 (m, 3H Ar), 7,73-7,78 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-4-(4-méthylphényl)-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine In.**

Chauffer à 105 °C sous atmosphère inerte pendant 16 heures un mélange de 200 mg (0,64 mmole) de 4-chloro-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine Va, de 100mg (0,74 mmole) d'acide 4-méthylbenzène boronique, de 152 mg (0,72 mmole) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et de 23 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium (0) dans 5 mL de DMF. Ajouter 30 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1 / Hexane 1). Rdt : 23%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,61 (système AB, Δδ = 0,91, J<sub>AB</sub> = 12,8, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (t, J = 7,91, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,84 (s, 2H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,16-7,79 (m, 9H Ar).

**EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DE FORMULE I DANS LAQUELLE R4 EST UN GROUPE SH**

**4-mercapto-7,8-diméthoxy-1-phényl-5H-2,3-benzodiazépine, Io**

Chauder à reflux pendant 12 heures un mélange de 80 mg (0,27 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **IVa**, 60 mg de réactif de Lawesson dans 15 mL de toluène anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt / Hexane 1/4 puis 1/1). Recristalliser dans AcOEt. Rdt : 69%. F : 166-168°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,43-7,66 (m, 5H Ar), 10,15 (s, 1H échangeable, NH).

**EXEMPLE 4 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.****4.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse**

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986)

1746-1751). La PDE2 a été préparée les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

#### 4.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques

5

L'activité de la phosphodiésterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié (1 $\mu$ M) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique  
10 marqué a été, dans une seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions où il n'y a pas  
15 plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

##### 4.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4.

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI<sub>50</sub>) à  
20 1 $\mu$ M d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

##### 4.2.2. Sélectivité

25 Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

30



Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux 1-3 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par 10  $\mu$ moles de la molécule testée.

5

**Tableau 1**

Composés de formule générale (I')

Exemple	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M
IVa	7,7
IVb	1,5
IVc	1,5
IVe	8,8
IVf	36%
IVg	2,7
IVh	7,0
IVi	1,2
IVj	1,2
IVk	3,4
IVm	14
IVn	3,9
IVo	31%
IVp	2,9
IVd	7,7
IVr	31
IVu	2,6
IVq	0,73
IVs	0,083
IVI	11%

10

**Tableau 2**Composés de formule générale (I),  $R_5' = H$ 

5

nom	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu M$
tofisopam	0,68
Id (girisopam)	3,2
Ib	20%
Ic	12%
Ie	16%
If	16%
Ig	15%
Ih	27%
Ii	21%
Ij	21
Ia	31%
Il	24%
Im	13,6
Io	3,4

**Tableau 3**

Sélectivité

10

Nom	$CI_{50}$ ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu M$				
	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5
IVb	71%	17	4,5	1,5	38%
IVc	62%	8,5%	-	1,5	23%
IVg	50%	16%	82%	2,7	51%
IVi	69%	66%	86%	1,2	58%
IVj	70%	38%	73%	1,2	54%
IVu	46%	38%	89%	2,6	39%
Tofisopam	-	0,9	6	0,68	33
Id (girisopam)	-	4	22%	3,2	13
Io	-	11	138	3,4	17
IVq	51%	11%	63%	0,73	62%
IVs	45%	22%	59%	0,083	44%

15

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4. Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où

ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

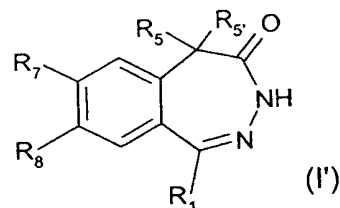
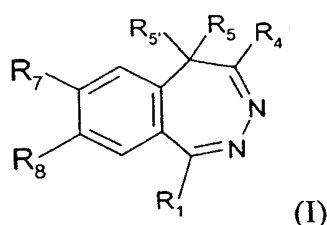
## 5    **EXEMPLE 5: PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION**

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux de donneurs sains  
10 (n=4), selon le protocole approuvé par le CCPPRB d'Alsace n° 1. Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures (plaque de 24 puits) en présence de la molécule testée, après activation par du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella Abortis Equi* (5µg/ml) et par de la Phytohémagglutinine (PHA, 1µg/ml) (Cf De Groote et al., Cytokine 4, 1992,  
15 239). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode ELISA (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

Les résultats observés montrent une inhibition marquée de manière dose-  
20 dépendante de la production de TNFα et uniquement celui-ci (par rapport à l'IL1β, IL6 et IL8 qui ne sont pas significativement diminuées) par les composés testés. Par exemple, le composé IVs ramène le taux de TNFα dosé au taux basal après activation des cellules et ceci dès 1µM.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés de formule générale (I) ou (I')



5

dans lesquelles :

. R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel (i) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R<sub>4</sub> est un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, phényle ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus ;

. R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylphényle, substitué ou non, ou, R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6

atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

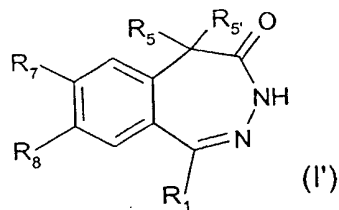
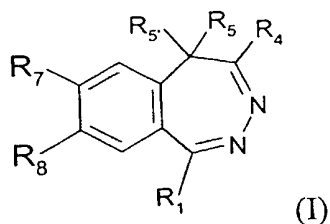
5 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe OR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-avant,

les groupes alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkényle, alkynyle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un  
10 atome d'halogène, un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, CF<sub>3</sub>, un groupe (C1-C6) alkoxy et un groupe NHCOR<sub>2</sub> ou CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis ci-avant,

15 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 4 (PDE4).

2. Composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis à la revendication 1 et  
20 R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel (i) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>  
25 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

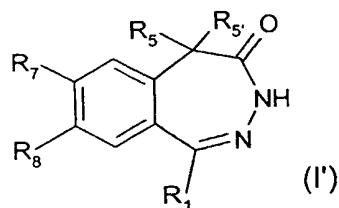
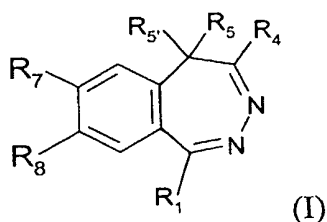
3. Composé de formule générale (I) ou (I')



- 5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis à la revendication 1, à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle  $R_5$  représente un radical  $(C_1-C_6)$  alkyle ou phényl substitué et  $R_5'$  représente un atome d'hydrogène et à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle  $R_5$  et  $R_5'$  représentent simultanément un atome d'hydrogène, notamment lorsque  $R_7$  et  $R_8$  représentent un groupe méthoxy et  $R_1$  représente un groupe diéthoxyphényle ou 3-chlorophényle.

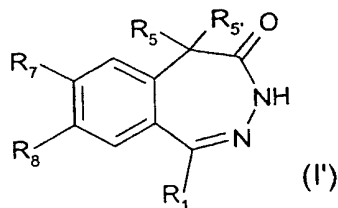
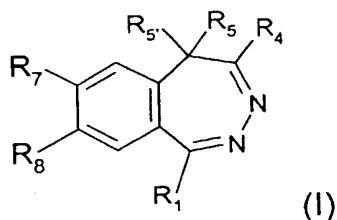
10

4. Composé de formule générale (I) ou (I')



- 15 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $R_1$  est un groupe hétéroaryle.

5. Composé de formule générale (I) ou (I')



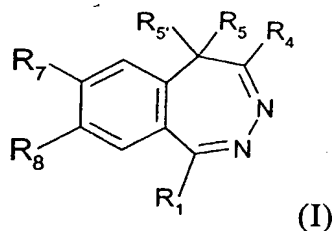
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R'_5$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $R_7$  et  $R_8$  représentent un groupe éthoxy, à l'exception du composé 1-(2-chlorophényl)-4-méthyl-7,8-diéthoxy-5H-2,3-benzodiazépine.

5

6. Composé selon la revendication 5 de formule (I) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical (C1-C6) alkyle,  $R_4$  et  $R_5$  n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène,  $R_5$  représentant de préférence un radical (C1-C6) alkyle.

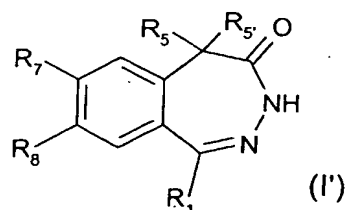
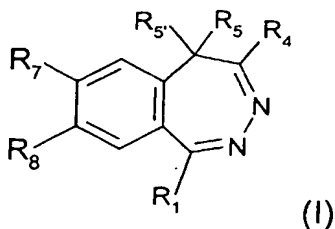
10

7. Composé de formule générale (I)



15 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $R_4$  est un atome d'halogène, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, phényle ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la revendication 1.

20 8. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $R_1$  est (i) un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle,  $(C_5-C_{12})$  hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou (ii) un groupe  $OR_2$ ,  $SR_2$  ou  $NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la revendication 1.

5

9. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_4$  est choisi parmi un atome d'halogène de préférence chlore, un groupe  $(C_2-C_6)$  alkynyle, et un groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  et  $R_3$  indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un  
10 groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $(C_1-C_6)$  hydroxyalkyle ou (ii)  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne de formule  $-(CH_2)_m-(O)_n-(CH_2)_2-$  dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 2 à 3 et  $n$  est égal à 0 ou 1.

15

10. Composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_4$  représente le groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R_3$  est choisi parmi un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle et  $(C_1-C_6)$  hydroxyalkyle ou (ii)  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne de formule  $(CH_2)_m-$   
( $O$ ) $_n$ -( $CH_2$ ) $_2$  dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 2 à 3, de préférence égal à 2, et  $n$  est égal à 0 ou 1.

20

11. Composé de formule générale (I') telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  est un groupe phényle substitué ou un groupe naphthyle éventuellement substitué.

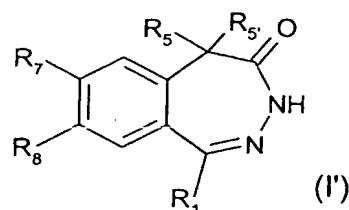
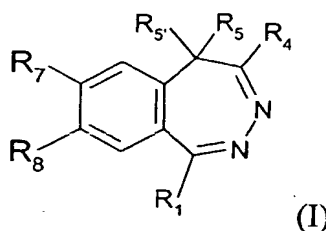
25

12. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  est un groupe phényle non substitué,  $R_4$  est un halogène, un groupe  $(C_2-C_6)$  alkyle,  $(C_2-C_6)$  alkynyle, ou un groupe  $NR_2R_3$  dans lequel (i)  $R_2$  et  $R_3$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène ou un



groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n étant un entier compris entre 3 et 6 inclus ou un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>5</sub>' sont un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un groupe OMe.

5 13. Composé de formule générale (I) ou (I')



dans laquelle R<sub>1</sub> est un groupe hétéroaryle, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un groupe éthoxy, et R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>5</sub>' sont tels que définis à la revendication 1.

14. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R<sub>4</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, et R<sub>5</sub>' est un atome d'hydrogène.

15

15. Composé selon l'une des revendications 2 à 14 choisi parmi les composés suivants :

- 7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 20 -7,8-diméthoxy-1-(4-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(5-chloro-2-naphtyl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(3-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
- 25 one,
- 7,8-diméthoxy-1-(3-phénylphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one,
- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,

- 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine,  
1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-  
benzodiazépin-4-one,  
1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one  
5 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-  
one  
1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-  
one  
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-  
10 one  
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-  
one  
1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-4-méthyl-5-*n*-propyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
1-(cinnamyl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
15 7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-fluorophényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
1-(2-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-hydroxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
7,8-diéthoxy-5-éthyl-1-(2-méthoxyphényl)-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine  
ainsi que leurs sels.  
20
16. Composition comprenant un composé selon l'une des revendications 2 à 15 et  
un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.
17. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la  
25 préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie du système  
nerveux central.
18. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement de la neuro-inflammation.

19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 2 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépression.

20. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 15, comprenant la réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle  $R_4$  est un atome de chlore avec :

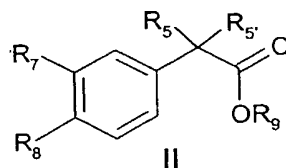
- lorsque  $R_4$  est un groupe  $NR_2R_3$ , un composé de formule  $HNR_3R_4$ , dans un solvant protique à température ambiante ;
- lorsque  $R_4$  est un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle, un composé de formule  $R_4Li$ , dans un solvant anhydre à une température comprise entre  $-20$  et  $-80$  °C ;
- lorsque  $R_4$  est un groupe  $(C_1-C_6)$  alkényle, un composé de formule 1-alkénylcatécholborane, en présence d'un catalyseur au palladium, dans un solvant de type acétonitrile, à température comprise entre  $50$  et  $80$ °C ;
- lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule  $R_4H$  en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base ;
- lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $(C_6-C_{12})$  aryle, par réaction avec un composé de formule  $R_4B(OH)_2$ , de phosphate de potassium et de *tétrakis*-(triphénylphosphine)Pd(0), à une température comprise entre  $80$  et  $120$  °C, de préférence aux environs de  $100$ °C ;
- lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $OR_2$ , par réaction avec un alcool de formule  $HOR_2$  à température ambiante ;
- lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $SR_2$ , par réaction avec un thiol de formule  $R_4SH$  ; ou
- lorsque  $R_4$  dans la formule du produit final est un groupe  $SH$ , en traitant les composés où  $R_4$  est un groupe  $OH$  par le réactif de Lawesson.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle  $R_4$  représente un atome de chlore, comprenant la réaction d'un composé de formule (I') tel que défini dans la revendication 1 avec  $POCl_3$ .

22. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I') selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

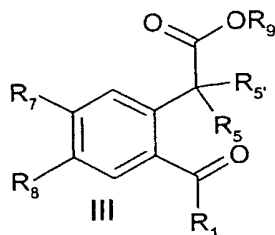
- réaction d' un composé de formule générale (II)

5



dans laquelle  $R_5$ ,  $R_{5'}$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis dans la revendication 1 et  $R_9$  représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , de préférence méthyle, avec un composé comprenant un groupe acylant de formule  $R_1CO$  pour obtenir un composé de formule (III)

10



15 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_{5'}$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis dans la revendication 1; et

- réaction du composé de formule (III) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (I') dans laquelle  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_{5'}$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis

20 dans la revendication 1.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. \_ lional Application No

PCT/FR 02/01428

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D243/00 C07D409/04 C07D405/04 C07D413/04 A61K31/55  
//(C07D409/04, 333:00, 243:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 439 189 A (EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR) 16 May 1980 (1980-05-16) examples 28, 36, 37	2
Y	page 2	1-19
Y	FR 6 852 M (EGYESÜLT GYOGYSZER- ÉS TÁP SZERGYÁR) 8 April 1969 (1969-04-08) page 2, column 1	1-19
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2002

Date of mailing of the international search report

05/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No  
PCT/FR 02/01428

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ENKAKU, MICHIO ET AL: "A new photochemical synthetic route to 2,3-benzodiazepines from isoquinoline N-imides" retrieved from STN Database accession no. 96:68953 XP002183439 abstract &amp; HETEROCYCLES (1981), 16(11), 1923-6,</p>	2,8
X	<p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3]diazepin-4-one" retrieved from STN Database accession no. 78:11443 XP002183441 abstract &amp; J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2,</p>	2,8
X	<p>--- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WERMUTH, C. G. ET AL: "Preparative route to a new type of benzodiazepinone. 1-Aryl-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin-4- one" retrieved from STN Database accession no. 76:25257 XP002183442 abstract &amp; TETRAHEDRON LETT. (1971), (45), 4293-6,</p>	2,8
Y	<p>--- HORVATH ET AL: "a new psychoactive 5H-2,3-benzodiazepine with a unique spectrum of activity" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, EDITIO CANTOR. AULENDORF, DE, vol. 39, no. 8, 1989, pages 894-899, XP002081294 ISSN: 0004-4172 the whole document</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/FR 02/01428

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DALTON C ET AL: "REGIONAL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY IN CAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EFFECTS OF BENZODIAZEPINES (37820)AT"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY &amp; MEDICINE, WILLIAMS AND WILKINS, XX, vol. 145, 1974, pages 407-410, XP000926723</p> <p>ISSN: 0037-9727</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>DATABASE CA 'Online!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>MARTIN, THOMAS J.: "PDE4 inhibitors- a review of the recent patent literature" retrieved from STN</p> <p>Database accession no. 135:235723 CA XP002183444</p> <p>abstract</p> <p>&amp; IDRUGS (2001), 4(3), 312-338, 2001,</p> <p>-----</p>	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01428

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2439189	A	16-05-1980	HU 179018 B	28-08-1982
			AT 373589 B	10-02-1984
			AT 647279 A	15-06-1983
			AU 532079 B2	15-09-1983
			BE 879404 A1	15-04-1980
			BG 60270 B2	31-03-1994
			CA 1125749 A1	15-06-1982
			CH 643835 A5	29-06-1984
			CS 236456 B2	15-05-1985
			DD 146596 A5	18-02-1981
			DE 2940483 A1	30-04-1980
			DK 440179 A ,B,	20-04-1980
			ES 485163 A1	16-06-1980
			FI 793209 A ,B,	20-04-1980
			FR 2439189 A1	16-05-1980
			GB 2034706 A ,B	11-06-1980
			GR 74034 A1	06-06-1984
			JP 1505220 C	13-07-1989
			JP 55092377 A	12-07-1980
			JP 63050354 B	07-10-1988
			NL 7907692 A ,B,	22-04-1980
			NO 793349 A ,B,	22-04-1980
			PL 219034 A1	01-12-1980
			SE 439919 B	08-07-1985
			SE 7908481 A	20-04-1980
			SU 1402258 A3	07-06-1988
			US 4322346 A	30-03-1982
			YU 241079 A1	29-02-1984
FR 6852	M	08-04-1969	AT 279617 B	10-03-1970
			AT 279618 B	10-03-1970
			AT 278797 B	10-02-1970
			BE 707730 A	16-04-1968
			CH 519507 A	29-02-1972
			DE 1670642 A1	18-03-1971
			DK 125650 B	19-03-1973
			DK 118660 B	21-09-1970
			NL 6716753 A ,B	10-06-1968
			SE 324154 B	25-05-1970
			US 3736315 A	29-05-1973
			US RE30014 E	29-05-1979



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
PCT/FR 02/01428

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D243/00 C07D409/04 C07D405/04 C07D413/04 A61K31/55  
 //(C07D409/04, 333:00, 243:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 439 189 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 16 mai 1980 (1980-05-16) exemples 28,36,37	2
Y	page 2	1-19
Y	FR 6 852 M (EGYESÜLT GYOGYSZER- ÉS TÁPSZERGYÁR) 8 avril 1969 (1969-04-08) page 2, colonne 1	1-19
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No  
PCT/FR 02/01428

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ENKAKU, MICHIO ET AL: "A new photochemical synthetic route to 2,3-benzodiazepines from isoquinoline N-imides" retrieved from STN Database accession no. 96:68953 XP002183439 abrégé &amp; HETEROCYCLES (1981), 16(11), 1923-6,</p>	2,8
X	<p>--- DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3]diazepin-4-one" retrieved from STN Database accession no. 78:11443 XP002183441 abrégé &amp; J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2,</p>	2,8
X	<p>--- DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WERMUTH, C. G. ET AL: "Preparative route to a new type of benzodiazepinone. 1-Aryl-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin-4- one" retrieved from STN Database accession no. 76:25257 XP002183442 abrégé &amp; TETRAHEDRON LETT. (1971), (45), 4293-6,</p>	2,8
Y	<p>--- HORVATH ET AL: "a new psychoactive 5H-2,3-benzodiazepine with a unique spectrum of activity" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, EDITIO CANTOR. AULENDORF, DE, vol. 39, no. 8, 1989, pages 894-899, XP002081294 ISSN: 0004-4172 le document en entier --- -/-</p>	1-19

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : Internationale No  
PCT/FR 02/01428

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DALTON C ET AL: "REGIONAL CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ACTIVITY IN CAT CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EFFECTS OF BENZODIAZEPINES (37820)AT"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY &amp; MEDICINE, WILLIAMS AND WILKINS, XX, vol. 145, 1974, pages 407-410, XP000926723</p> <p>ISSN: 0037-9727</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>MARTIN, THOMAS J.: "PDE4 inhibitors- a review of the recent patent literature" retrieved from STN</p> <p>Database accession no. 135:235723 CA XP002183444</p> <p>abrégé</p> <p>&amp; IDRUGS (2001), 4(3), 312-338, 2001,</p> <p>-----</p>	1-19

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Internationale No

PCT/FR 02/01428

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2439189	A	16-05-1980	HU 179018 B	28-08-1982
			AT 373589 B	10-02-1984
			AT 647279 A	15-06-1983
			AU 532079 B2	15-09-1983
			BE 879404 A1	15-04-1980
			BG 60270 B2	31-03-1994
			CA 1125749 A1	15-06-1982
			CH 643835 A5	29-06-1984
			CS 236456 B2	15-05-1985
			DD 146596 A5	18-02-1981
			DE 2940483 A1	30-04-1980
			DK 440179 A ,B,	20-04-1980
			ES 485163 A1	16-06-1980
			FI 793209 A ,B,	20-04-1980
			FR 2439189 A1	16-05-1980
			GB 2034706 A ,B	11-06-1980
			GR 74034 A1	06-06-1984
			JP 1505220 C	13-07-1989
			JP 55092377 A	12-07-1980
			JP 63050354 B	07-10-1988
			NL 7907692 A ,B,	22-04-1980
			NO 793349 A ,B,	22-04-1980
			PL 219034 A1	01-12-1980
			SE 439919 B	08-07-1985
			SE 7908481 A	20-04-1980
			SU 1402258 A3	07-06-1988
			US 4322346 A	30-03-1982
			YU 241079 A1	29-02-1984
FR 6852	M	08-04-1969	AT 279617 B	10-03-1970
			AT 279618 B	10-03-1970
			AT 278797 B	10-02-1970
			BE 707730 A	16-04-1968
			CH 519507 A	29-02-1972
			DE 1670642 A1	18-03-1971
			DK 125650 B	19-03-1973
			DK 118660 B	21-09-1970
			NL 6716753 A ,B	10-06-1968
			SE 324154 B	25-05-1970
			US 3736315 A	29-05-1973
			US RE30014 E	29-05-1979

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**